

Glucosamin szulfát és hypercholesterinaemia

3 hónap időtartamú, randomizált, kettősvak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálat

K. Ostergaard, Th. Hviid, J. Hyllested-Winger

OsteoArthritis Research Centre, Ishioj, Denmark

ÖSSZEOGLALÁS

A szerzők negyvenévesnél idősebb, enyhe-középsúlyos osteoarthritisben szenvedő, glucosamin szulfáttal, illetve placebo-készítménnyel kezelt betegeken (a randomizált, illetve az elemezhető betegek száma sorrendben: 32/30, illetve 34/33) végeztek 3 hónap időtartamú, randomizált, kettősvak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatot. A legfőbb vizsgálati végpont az éhomi szérum koleszterin (össz-, LDL- és HDL- koleszterin), valamint a triglycerid szintek alakulása volt. Másodlagos végpontként a panaszok szubjektív változásai (a fájdalom és az általános egészségi állapot változása az értékelést megelőző 48 órás időszakban), a kezelés osteoarthritis tüneteinek enyhítő, szubjektív hatékonysága és a betegek által tapasztalt mellékhatásai voltak. A 3 hónapos kezelést követően a glucosamin szulfáttal, illetve placebóval kezelt betegek koleszterin, illetve triglycerid szintjei között nem volt szignifikáns különbség. A glucosamin szulfáttal kezelt csoportban a megelőző 48 órában szignifikánsan nagyobb mértékben enyhült a fájdalom, mint a placebo csoportban. A kezelés általános egészségi állapotra és osteoarthritis tüneteire gyakorolt hatását, továbbá a mellékhatások gyakoriságát és természetét tekintve nem volt különbség a terápiás csoportok között. A vizsgálat eredményei azt bizonyítják, hogy a glucosamin szulfát nem befolyásolja a vérplazma koleszterin és a triglycerid szintjeit.

A glucosamin szulfát alkalmazásának törzskönyvezett javallata az enyhe-középsúlyos osteoarthritis tüneteinek enyhítése.

Miután a glucosamin szulfát 2003-ban forgalomba került, több orvostól is érkezett bejelentés a dán egészségügyi hatóságokhoz arról, hogy a glucosamin szulfát szedése során emelkedhetnek a koleszterin (össz-, LDL- és HDL-koleszterin) és a triglyceridek plazmaszintjei.

Ennélfogva, a 2005 májusától júliusáig terjedő 3 hónapos időszakban, a készítmény forgalomba hozatalát követően, randomizált, kettősvak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatot végeztünk párhuzamos betegcsoportokban. Azt kívántuk kideríteni, hogy vajon az enyhe-középsúlyos osteoarthritis tüneteinek enyhítése céljából szedett glucosamin szulfát befolyásolja-e az éhomi koleszterin, illetve triglycerid plazmaszintet.

MÓDSZEREK

A betegek kiválasztása

Három, Nagy-Koppenhága területén, az alapszintű ellátásban működő rendelő betegek közül toboroztuk vizsgálatunk résztvevőit.

A vizsgálatban 40 évesnél idősebb, osteoarthritis panaszokkal (például hosszabb ideje fennálló ízületi fájdalommal) küszködő betegek vehettek részt. Ezt a meglehetősen laza bevonási feltételt az indokolta, hogy a glucosamin szulfát Dániában vény nélkül kapható, illetve orvosi vényhez kötött készítményként egyaránt beszerezhető.

1. táblázat

Össz-, HDL- és LDL-cholesterin, valamint triglycerid szintek a kezelés elkezdése előtt és befejezése után.

	Össz-cholesterin				HDL-cholesterin				LDL-cholesterin				Triglyceridek			
	GS		PL		GS		PL		GS		PL		GS		PL	
Vizit	BL	FU	BL	FU	BL	FU	BL	FU	BL	FU	BL	FU	BL	FU	BL	FU
Medián (tartomány)	5,5 (4,0- 7,6)	5,4 (3,5- 7,6)	5,2 (4,0- 7,3)	5,2 (3,7, 7,0)	1,62 (0,9- 2,4)	1,68 (0,9- 2,3)	1,52 (0,8- 2,4)	1,57 (0,8- 2,3)	3,6 (2,0- 5,6)	3,4 (1,6- 5,2)	3,1 (2,2- 4,9)	3,1 (1,6- 4,7)	0,95 (0,4- 2,0)	0,98 (0,5- 4,3)	0,96 (0,5- 2,2)	0,88 (0,5- 2,8)

BL = kezelés előtt; FU = kezelés után.

Minden érték mmol/l mértékegységben kifejezve.

A közölt adatok transzformálatlan medián értékek.

2. táblázat

A VAS pontszámok változása a kezelés elkezdésétől a befejezéséig

	VAS P		VAS GH	
	GS	PL	GS	PL
Mediánkülönbség*	-14	4	-2,5	6
P	0,02		0,15	

*A VAS pontszám változása (milliméterben).

Terápiás besorolás

A résztvevőket random válogatással soroltuk be a 3 hónapra (10-14 héten) keresztül naponta 3×1 kapszulában adagolt 1200 mg/nap glucosaminnal (1527 mg/nap glucosamin szulfáttal), vagy placebo-készítménnyel (napi 3×1 kapszula mikrokristályos cellulózzal) kezelt csoportokba. Osteoarthritis panaszok enyhítésére általában 1200 mg a glucosamin javasolt napi adagja.

A randomizálást a Pharma Nord végezte számítógépes véletlenszám-generáló programmal. A glucosamin szulfát kapszulát, illetve a placebo készítményt a Pharma Nord állította elő és juttatta el a vizsgálat kezdetéig az OsteoArthritis Kutatóközpontba.

A vizsgálat felépítése és végpontjai

Randomizált, kettősvak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatot végeztünk párhuzamos betegcsoportokban. Minden résztvevő 3 hónapon (10-14 héten) keresztül szedett glucosamin szulfátot. Az elsődleges vizsgálati végpont az éhomi (össz-, LDL- és HDL-) cholesterin, valamint triglycerid plazmaszintek 3 hónapos kezelés alatt bekövetkezett változása volt.

Másodlagos végpontokként a szubjektív panaszok 3 hónapos kezelés során észlelt változásait definiáltuk (VAS P = az ízületi fájdalom hevességének a kezelés hatására, a megelőző 48 órában észlelt, vizuális analóg skálával jellemzett csökkenése; VAS GH = az általános egészségi állapotnak a megelőző 48 órában a kezelés

hatására észlelt és vizuális analóg skálával mért változása – a VAS hossza 100 mm volt). Ezen kívül értékeltük a kezelés osteoarthritis panaszokat enyhítő, szubjektív hatékonyságát („javult”, „nem javult/nem súlyosbodott”, „súlyosbodott”) és a betegek által észlelt mellékhatásokat.

A vérmintákban az ALAT (alanin-aminotransferase) aktivitást és a creatinin szintet is meghatároztuk, hogy ezáltal kizárjuk a cholesterin és triglycerid szintek változásainak egyéb lehetséges okait.

Mintanagyság és statisztikai elemzés

Az elsődleges végpontok esetében *t*-próbát, a másodlagos végpontok elemzésére Mann-Whitney-próbát, χ^2 -próbát és kétmintás, független *t*-próbát alkalmaztunk.

A statisztikai szignifikancia szintjét mindegyik próba esetében 5%-on jelöltük ki. A null-hipotézis az volt, hogy az osteoarthritis panaszok enyhítése céljából szedett glucosamin szulfát nem befolyásolja az éhomi cholesterin és triglycerid plazmaszinteket.

A statisztikai elemzés adatait felhasználva az egyes terápiás csoportok szükséges létszáma: 30 beteg. A várható lemorzsolódásra felkészülve, terápiás csoportonként 10%-kal növeltük a mintanagyságot. Ennek megfelelően, a terápiás csoportok szükséges létszáma 33 fő, a vizsgálati populációé 66 fő.

Hatvanhat fős vizsgálati populáció biztosításához 85 beteget kellett toboroznunk kezelés előtti vérvételre.

3. táblázat

A kezelés összegezett hatékonysága az osteoarthritis panaszok enyhítése terén

Hatás	GS	PL*
Javult	30% (n=9)	15% (n=5)
Nem javult / nem súlyosbodott	63% (n=19)	79% (n=27)
Súlyosbodott	7% (n=2)	0
	100% (n=30)	100% (n=32)

* Egy beteg nem észlelt hatást. $P>0,10$, χ^2 -próba.

4. táblázat

Másodlagos vizsgálati végpontok a glucosamin szulfát és a placebo csoportban

Mellékhatás	GS	PL*
Nem jelentkezett mellékhatás	50% (n=15)	58% (n=19)
Tápcsatornai panaszok*	30% (n=9)	27% (n=9)
Bármilyen egyéb reakció**	20% (n=6)	15% (n=5)
	100% (n=30)	100% (n=33)

* Pl. émelygés, hányás, flatulencia, enyhe hasmenés. ** Pl. szívdobogás-érzés, fonákérzések, viszketés, fáradtság-érzés. $P>0,10$, χ^2 -próba.

EREDMÉNYEK

Ketten nem jelentek meg. A fennmaradó betegek közül 17-et a normál tartományon kívül eső elsődleges végponti mutatók miatt zártunk ki. Ily módon, random válogatással összesen 32 beteg került a glucosamin szulfáttal és 34 a placebo-készítménnyel kezelt csoportba.

A random válogatással terápiás csoportokba besorolt betegek mindegyike befejezte az előírt kezelést (nem volt lemorzsolódás). A kezelés után visszahozott, megmaradt kapszulák megszámlálása alapján ítélve kitűnő volt a résztvevők terápiás fegyelme.

Az 1. táblázat az elsődleges vizsgálati végpontként meghatározott paraméterek (éhomí össz-, LDL- és HDL-cholesterin, valamint triglycerid plazmaszintek) értékeit összegezi a glucosamin szulfáttal, illetve placebóval kezelt csoportokban.

A 2. táblázat a glucosaminnal, illetve placebóval kezelt csoportokban meghatározott másodlagos végpontok (VAS P = az ízületi fájdalom hevességének a megelőző 48 órában, a kezelés hatására észlelt, vizuális analóg skálával jellemzett csökkenése; VAS GH = az általános egészségi állapotnak a megelőző 48 órában a kezelés hatására észlelt és vizuális analóg skálával mért változása) VAS pontszámait tartalmazza.

A 3. táblázat a kezelés osteoarthritis panaszokat enyhítő hatékonyságának (másodlagos vizsgálati végpont)

szubjektív (betegek által felmért) hatékonyságát mutatja be a glucosamin szulfát, illetve a placebo-csoportban.

A 4. táblázat a két betegcsoportban észlelt mellékhatások jellegét és gyakoriságát összegezi.

MEGBESZÉLÉS

Az elemzésbe bevont 63 beteg kezelés előtti jellemzői szinte azonosak voltak a két csoportban. Az értékelést megelőző 48 órában észlelt fájdalomintenzitás, illetve általános egészségi állapot tekintetében nem volt különbség a két csoport között.

Amint az a 1. táblázatból kitűnik, az elsődleges vizsgálati végpontok (éhomí össz-, LDL- és HDL-cholesterin, valamint triglycerid szintek) tekintetében nem volt különbség a glucosamin szulfáttal, illetve placebóval kezelt betegek között.

Ez a megállapításunk összhangban áll a glucosamin szulfát hatásairól a szer hosszú múltra visszatekintő alkalmaszása során ezidáig összegyűjtött ismereteinkkel. A glucosamin szulfát több mint 25 éve hozzáférhető a lakosság számára Észak-Amerikában és Európa bizonyos régióiban (legfőképpen Dél-Európában és Nagy-Britanniában). Ez a szer (legalább is Észak-Amerikában) a leginkább reklámozott és a legszélesebb körben alkalmazott készítmények közé tartozik (az USA-ban évek óta a legnagyobb forgalmú vény nélkül kapható készítmények közé tartozik).

Tekintve, hogy a betegek régóta szedik a glucosamin szulfátot, aminek a hatásait 1980 óta viszonylag nagy számú klinikai vizsgálat tanulmányozta (főbb szemletanulmányok: Richy és mtsai., 2003; Towheed és mtsai., 2005), minden bizonnyal ki kellett volna derülnie, ha a kezelés jelentős mellékhatásokkal (például a koleszterin és triglycerid szintek változásával) járhat.

Ha a glucosamin szulfát befolyásolná a koleszterin és a triglyceridek szinteket, akkor erről bizonyára megjelentek volna tudományos közlemények. Ez már csak azért is valószínű, mert a glucosamin szulfát népszerűségének idején hypercholesterinaemia és hyperlipidaemia is módfelett divatos tudományos téma volt. Mindazonáltal, 2004-ig nem jelentek meg beszámolók, illetve közlemények.

2004 végén azonban a dán egészségügyi hatóságok arról tájékoztatták az országos médiát, hogy a glucosamin szulfát szedése hypercholesterinaemiát okozhat. Ez a figyelmeztetés dán orvosoktól származó információkon alapult. Nem egészen egy év alatt kb. 30 bejelentés érkezett; ez idő alatt több mint 100 000 dán szedett glucosamin szulfátot.

Vizsgálatunk indulása óta a dán egészségügyi hatóságok egy belgiumi vizsgálat (Reginster és mtsai., 2001) eredményeinek ismeretében visszavonták figyelmeztetésüket. A hivatkozott vizsgálat során alkalmazott 3 éves glucosamin kezelés ideje alatt ugyanis nem észlelték a koleszterin vagy a triglycerid szintek emelkedését.

Mindezek ellenére, saját vizsgálatunk, sőt a belga vizsgálat (Reginster és mtsai., 2001) alapján sem zárható ki az a lehetőség, hogy a glucosamin szulfát hatására – néhány, érzékeny betegen – klinikai szempontból számottevően megemelkedhet a koleszterin és a triglyceridek plazmaszintje. Ennek az összefüggésnek a léte többek között úgy bizonyítható, ha sokkal nagyobb létszámú betegcsoportokat tanulmányozunk sokkal hosszabb időn keresztül.

A 2., 3., és 4. táblázatok a másodlagos vizsgálati végpontokat összegezik. A 2. táblázat azt szemlélteti, hogy a kezelés ideje alatt a glucosamin szulfát csoportban 48 órán belül szignifikánsan csökkent a fájdalomintenzitás; míg a placebo-csoportban nem észleltünk változást. A kezelés ideje alatt, az általános egészségi állapot egyik terápiás csoportban sem változott.

A glucosamin szulfát enyhe-középsúlyos osteoarthritis tüneteinek enyhítésében érvényesülő hatékonyságát tekintve ezek az eredmények jól egyeznek a korábban elvégzett klinikai vizsgálatok többségének megállapításaival (Pavelka és mtsai., 2002; Reginster és

mtsai., 2001; Richy és mtsai., 2003; Towheed és mtsai., 2005).

A 3. táblázatból megállapítható, hogy bár a placebo-csoporttal összevetve valamivel több glucosamin szulfátot szedő beteg minősítette hatásosnak a kezelést (30% vs. 15%), a glucosamin szulfát osteoarthritis panaszok enyhítése terén felmért, összegezett hatékonyságának megítélését tekintve nem volt szignifikáns különbség a két csoport között.

A 4. táblázat tanúsága szerint a mellékhatások (gyakorossága, természete és súlyossága) sem különbözött a két csoportban. Jelentős mellékhatást nem észleltünk a vizsgálat során.

Az ALAT aktivitás hasonló volt a két csoportban, ugyanakkor a glucosamin szulfáttal kezelt betegek creatinin szintje kismértékben (3 mmol/l-rel) csökkent. Ennek a változásnak – bár statisztikailag szignifikáns mértékű – klinikai szempontból aligha van jelentősége.

KÖVETKEZTETÉSEK

Három hónap időtartamú, prospektív vizsgálatunk és eredményeinek megfelelő erejű statisztikai próbával végzett elemzése nem támasztja alá, hogy az enyhe-középsúlyos osteoarthritis okozta panaszok enyhítése céljából szedett glucosamin szulfát befolyásolná az éhomi (össz-, HDL- és LDL-) koleszterin és triglycerid plazmaszintet.

IRODALOM

- K. Pavelká, J. Gatterová, M. Olejarová, S. Machacek, G. Giacovelli and L. C. Rovati. Glucosamine Sulfate Use and Delay of Progression of Knee Osteoarthritis. Arch Intern Med. 2002; 162: 2113 - 2123.
- J.-Y. Reginster, R. Deroisy, L. C. Rovati, R. L. Lee, E. Lejeune, O. Bruyere, G. Giacovelli, Y. Henrotin, J. E. Dacre and C. Gossett. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. The Lancet. 2001; 357: 251-256.
- F. Richy, O. Bruyere, O. Ethgen, M. Cucherat, Y. Henrotin and J.-Y. Reginster. Structural and Symptomatic Efficacy of Glucosamine and Chondroitin in Knee Osteoarthritis. A Comprehensive Meta-analysis. Archive of Internal Medicine. 2003; 163: 1515-22.
- T. E. Towheed, L. Maxwell, T. P. Anastassiades, B. Shea, J. Houpt, V. Robinson, M. C. Hochberg and G. Welch. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis (review). The Cochrane Library 2005; issue 2. Oxford: update software.